



Comité d'évaluation des
pratiques médicales en matière
de médicaments

Réunion de consensus – 24 novembre 2022

La prise en charge de l'hypothyroïdie et l'usage rationnel des hormones thyroïdiennes



Rapport du jury
Texte court

Promoteur

Monsieur F. VANDENBROUCKE, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

Président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS

Membres : M. BAUVAL, G. BEUKEN, P. BOGAERTS, A. BOURDA, T. CHRISTIAENS, C. de GALOCSY, J.-L. DEMEERE, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, P. DIELEMAN, P. DRIELSMA, H. DUBOIS, A. DUPONT, N. ECHEMENT, S. GEURTS, L. HERRY, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, S. LUYTEN, G.-A. MAFTEI, N. MAVROUDAKIS, J. PEN, R. RADERMECKER, L. RENIER, R. RUTSAERT, A. SANTI, A. SMITS, J. STOKX, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, S. VASSEUR, G. VERPRAET, X. WITTEBOLE, D. ZAMUROVIC.

Comité d'organisation

Président : G. HANS

Secrétaire : H. BEYERS (INAMI)

Experts : C. DAUMERIE, F. PEIFFER

Représentants du groupe bibliographique : A. BAITAR, B. BOSIER, G. GOESAERT, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER

Président du jury : I. LEUNCKENS

Membres CEM : P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

INAMI : L. GRYPDONCK, E. SOETE

Groupe bibliographique

BCFI/CBIP (orateurs lors de la réunion de consensus : A. BAITAR, B. BOSIER, N. MORTIER)

Experts (orateurs)

B. BOLAND, M.-C. BURLACU, B. DECALLONNE, D. GRUSON, G. HANS, J. KAUFMAN, B. LAPAUW, D. UNUANE, M. VAN DE CASTEELE

Préparation pratique

H. BEYERS, Direction Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable : B. COLLIN, INAMI, avenue Galilée 5/01, 1210 Bruxelles

Réunion de consensus

24 novembre 2022

La prise en charge de l'hypothyroïdie et l'usage rationnel des hormones thyroïdiennes

Rapport du jury
Texte court

**Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments**

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par CBIP), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI (www.inami.fgov.be : Thèmes – Qualité des soins – Qualité des soins Médicaments - [Réunions de consensus](#)).

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, avenue Galilée 5/01 à 1210 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv-inami.fgov.be).

Composition du jury

Représentants des médecins

Virginie Bedoret (médecin généraliste)
Stefaan Colpaert (interniste)
Coralie de Grootte (médecin généraliste)
Ivan Leunckens (médecin généraliste) Président
Angelica Meers (gynécologue)
Thibault Richard (endocrinologue) Vice-président

Représentants des organismes assureurs

Sébastien Pannus
Jocelijn Stokx

Représentants des pharmaciens

Lena Vandersteen
Charlotte Verrue

Représentants d'autres professionnels de la santé

Haya Boshart (psychologue)
Pol De Bodt (infirmier)

Représentant du public

Anne Van der Planken

Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| LISTE DES ABRÉVIATIONS | 1 |
| INTRODUCTION | 2 |
| i.1. Méthodologie de la réunion de consensus..... | 3 |
| i.2. GRADE..... | 4 |
| i.3. Aperçu des spécialités..... | 5 |
| CONCLUSIONS | 6 |
| 1. Le concept général d'hypothyroïdie | 6 |
| 1.1. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie ? | 6 |
| 1.2. Quelles sont les causes possibles de l'hypothyroïdie ? | 6 |
| 1.3. Comment faire le diagnostic ? Quels sont les tests/examens indispensables ? Et lesquels ne sont pas nécessaires ? | 7 |
| 1.4. Quelles sont les options pharmaco-thérapeutiques (classes thérapeutiques) ? | 8 |
| 1.5. L'alimentation et/ou les compléments alimentaires jouent-ils un rôle, et si oui, lequel ? | 8 |
| 2. Hypothyroïdie subclinique | 9 |
| 2.1. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie subclinique ? | 9 |
| 2.1.a. Ces critères sont-ils valables pour tous les patients ou faut-il faire des différences pour certaines populations (autre que celles discutées aux points 3.1.1. et 4.1.1.1.) ? | 9 |
| 2.1.b. Y a-t-il une variation de la valeur seuil de la TSH selon l'âge, le sexe, l'ethnie ? Si oui, quelle est la valeur seuil ? | 9 |
| 2.2. Quels autres tests/examens peuvent-ils être utiles pour établir ce diagnostic ? | 9 |
| 2.3. Quel intérêt préventif et thérapeutique l'alimentation et les compléments alimentaires offrent-ils ? | 10 |
| 2.4. Y a-t-il une place pour la pharmacothérapie en cas d'hypothyroïdie subclinique, et si oui, laquelle ? | 10 |
| 3. Hypothyroïdie et personnes âgées | 11 |
| 3.1. Critères diagnostiques | 11 |
| 3.1.1. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie subclinique » chez les personnes âgées ? | 11 |
| 3.1.2. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez les personnes âgées ? | 11 |
| 3.2. Quand traiter les personnes âgées ? Quels sont les critères ? | 12 |
| 3.2.1. Hypothyroïdie subclinique | 12 |
| 3.2.2. Hypothyroïdie | 12 |
| 3.2.a. Comment traiter cette population : du point de vue pharmacologique ? | 12 |
| 3.2.b. Comment traiter cette population : du point de vue non-pharmacologique ? | 13 |
| 3.4. Comment assurer le suivi ? | 13 |
| 4. Hypothyroïdie chez les femmes enceintes et les femmes ayant des problèmes de fertilité | 14 |
| 4.1. Grossesse | 14 |
| 4.1.1. Critères diagnostiques | 14 |
| 4.1.1.1. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie subclinique » chez la femme enceinte ? | 14 |
| 4.1.1.2. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez la femme enceinte ? | 14 |
| 4.1.2. Est-il recommandé d'effectuer un dépistage thyroïdien dans cette population particulière ? | 15 |
| 4.1.3. Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer en la matière, et si oui, lequel ? | 15 |
| 4.1.4. Comment assurer le suivi ? | 16 |
| 4.2. Problèmes de fertilité | 17 |
| 4.2.1. Comment établir le lien ? Quels tests/examens ? | 17 |
| 4.2.1.1. Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie subclinique ? Quels tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ? | 17 |

| | |
|---|-----------|
| 4.2.1.2. Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie ? Quels tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ? | 17 |
| 4.2.2. Est-il recommandé d'effectuer un dépistage en cas d'infertilité ? | 17 |
| 4.2.3. Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer dans ce cas, et si oui, lequel ? | 18 |
| 4.2.4. Comment assurer le suivi ? | 18 |
| 5. Hypothyroïdie et poids corporel | 19 |
| 5.1. Existe-t-il un lien (de causalité) entre le poids corporel et l'hypothyroïdie ? | 19 |
| 5.2. Y a-t-il des modifications de la fonction thyroïdienne en cas d'obésité (IMC \geq 30) ? | 19 |
| 5.3. Quels sont les critères diagnostiques d'une hypothyroïdie traitable chez les patients obèses ? | 19 |
| 5.4. Utilité/inutilité de l'administration d'hormones thyroïdiennes chez les patients obèses sans hypothyroïdie ? | 20 |
| 6. Approche basée sur la symptomatologie versus les paramètres biochimiques | 21 |
| 6.1. Qu'est ce qui prédomine dans l'ajustement du traitement de l'hypothyroïdie : la symptomatologie ou les paramètres biochimiques ? Y a-t-il une place pour le dosage T3 libre versus T4 libre ? | 21 |
| 6.2. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour les entités cliniques suivantes : lutte contre la « fatigue », stratégie anti-âge, traitement suppressif en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien ? | 22 |
| 6.2.1. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour la lutte contre la « fatigue » ? | 22 |
| 6.2.2. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes comme stratégie anti-âge ? | 22 |
| 6.2.3. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour le traitement suppressif en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien ? | 22 |
| 6.3. Y a-t-il dans le traitement une place pour la T3 (Triiodothyronine) versus T4 (Thyroxine) ? Y a-t-il une place pour un traitement combiné T4 et T3 ? | 23 |
| 7. Surveillance du traitement médicamenteux, des effets indésirables et des éventuelles interactions médicamenteuses | 24 |
| 7.1. Comment suivre - de façon concrète – le traitement médicamenteux d'un patient souffrant d'hypothyroïdie ? (L'accent est mis ici sur le suivi en 1 ^{re} ligne) | 24 |
| 7.2. Quels sont les effets indésirables de la médication ? Comment les gérer ? | 25 |
| 7.3. Peut-on passer d'une préparation d'hormones thyroïdiennes à une autre sans problème ? Cela requiert-t-il un suivi spécifique ? | 26 |
| 7.4. Quelles sont les éventuelles interactions médicamenteuses à prendre en compte ? - Quels sont les médicaments qui modifient l'absorption des hormones thyroïdiennes ? - Quels sont les médicaments qui modifient la clairance hépatique des hormones thyroïdiennes ? - Quels sont les médicaments qui vont entraîner une éventuelle hypothyroïdie ? | 26 |
| CONCLUSION GÉNÉRALE..... | 30 |



Liste des abréviations

| | |
|-------|--|
| AMH | Hormone anti-müllérienne |
| ART | Assisted reproductive technology (PMA : Procréation médicalement assistée) |
| CBIP | Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique |
| CEM | Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments |
| EBM | Médecine Factuelle (Evidence-Based Medicine) |
| HAS | Haute Autorité de Santé |
| IMC | Indice de masse corporelle |
| INAMI | Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité |
| IRM | Imagerie par résonance magnétique |
| ISRS | Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine |
| kg | Kilogramme |
| L | Litre |
| LT4 | Lévothyroxine |
| LT3 | Liothyronine |
| µg | Microgramme |
| mg | Milligramme (10 ⁻³ g) |
| mU | Milliunit |
| PMA | Procréation médicalement assistée (ART : Assisted reproductive technology) |
| RCT | Etude clinique randomisée (Randomized Controlled Trial) |
| SOPK | Syndrome des ovaires polykystiques (Polycystic ovary syndrome) |
| T3 | Triiodothyronine |
| T4 | Thyroxine |
| TBG | Globuline liant la thyroxine (Thyroxine binding globuline) |
| TgAb | Anticorps anti-thyroglobuline (Thyroglobulin antibody) |
| TPOAb | Anticorps anti-thyroperoxydase (Thyroid peroxidase antibodies) |
| TSH | Hormone thyroïdostimulante (Thyroid stimulating hormone) |

Introduction

Le jeudi 24 novembre 2022, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur la prise en charge de l'hypothyroïdie et l'usage rationnel des hormones thyroïdiennes.

La présente réunion de consensus est la 43^e de la série.

Cette réunion de consensus sera limitée à l'hypothyroïdie. Après de longues discussions au sein du comité d'organisation, nous en sommes arrivés à cette délimitation (limitation) car, à notre avis, ce sujet est de la plus haute importance dans la pratique clinique quotidienne actuelle de première ligne. En effet, il y a encore beaucoup d'incertitude concernant le point de vue du diagnostic (subclinique versus clinique) et le suivi ultérieur de l'hypothyroïdie. L'accent sera donc également mis sur l'approche globale de cette affection, mais aussi sur le bon suivi de tout traitement médicamenteux éventuel. L'accent sera également mis sur la problématique des populations à risque spécifiques, telles que les femmes enceintes, les personnes obèses et les personnes âgées. Lors de cette réunion de consensus, sur base d'une recherche bibliographique très poussée, les experts formuleront les recommandations scientifiques les plus récentes sur le diagnostic, la mise en route ou non d'un traitement et le suivi.

Comme ce fut le cas pour les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, la présente réunion de consensus porte aussi essentiellement sur les soins de première ligne, à savoir les soins par les médecins généralistes. Toutefois, vu la nature du sujet, cette réunion de consensus concerne également de nombreux médecins d'autres spécialités médicales tels qu'entre autres les endocrinologues, les gériatres, les gynécologues. Le problème de l'hypothyroïdie est si répandu qu'en fait, tout médecin peut bénéficier des conclusions du rapport du jury. Nous attendons donc déjà avec impatience les conclusions du jury.

Comme mentionné précédemment, certains aspects ne seront pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur propre décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de cette réunion de consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que les publications les plus récentes puissent ne pas apparaître dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).

Le texte ci-après présente les conclusions d'un jury indépendant multidisciplinaire (**texte court**). Il n'exprime donc pas forcément le point de vue de l'organisateur de la conférence de consensus, en l'occurrence l'INAMI ou le Ministre des Affaires Sociales.

Le **texte complet (long)** des conclusions, l'étude systématique de la littérature, les textes des experts et la méthodologie peuvent être consultés sur le site Internet de l'INAMI (<http://www.riziv.fgov.be/fr/publications/Pages/reunions-consensus-rapports-jury.aspx>).

Ce texte complet contient également les références de la littérature et/ou des experts.

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, avenue Galilée 5/01, 1210 Bruxelles (e-mail : consensus@riziv-inami.fgov.be).

i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La [méthodologie](#) utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé¹) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine* (EBM). (Étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#), [résumé](#))
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 24 novembre 2022. Un [texte de synthèse](#) de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

¹ Les conférences de consensus : base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13
I.S.B.N. :2-910653-45-5

i.2. GRADE

Niveaux de preuve

GRADE A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCT - Etudes cliniques randomisées) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

GRADE B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

GRADE C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

Niveaux de recommandation

Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.

i.3. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).



Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 24 novembre 2022, le jury est parvenu aux conclusions suivantes.

1. Le concept général d'hypothyroïdie

1.1. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie ?

L'hypothyroïdie est un diagnostic biologique. Les valeurs-seuils recommandées varient d'une publication à l'autre.

Les critères diagnostiques retenus sont les suivants :

TSH élevée (valeur considérée comme normale : percentile 2,5 à 97,5 du laboratoire), T4 libre basse (valeur considérée comme normale : percentile 2,5 à 97,5 du laboratoire) de la population concernée. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

1.2. Quelles sont les causes possibles de l'hypothyroïdie ?

En se basant sur l'opinion de l'expert, les causes possibles d'hypothyroïdie sont les suivantes :

- Maladie auto-immune
- Destruction non-auto-immune
- Déficit chronique en iode
- Excès d'iode (effet Wolff-Chaikoff)
- 2^e phase d'une thyroïdite subaigüe
- Cause centrale (hypothalamo-hypophysaire)
- Iatrogène
- Causes rares, notamment congénitales, maladies infiltratives de la thyroïde (tuberculose, sarcoïdose, maladies à IgG4, hémochromatose héréditaire), maladie de Basedow avec anticorps anti-TSH inhibiteurs



1.3. Comment faire le diagnostic ? Quels sont les tests/examens indispensables ? Et lesquels ne sont pas nécessaires ?

Le jury joint l'opinion de l'expert que les symptômes et les signes associés à l'hypothyroïdie sont très variables et non spécifiques (par exemple, fatigue chronique, prise de poids, peau sèche, constipation), voire absents. La présence de symptômes d'hypothyroïdie a une faible sensibilité et une faible spécificité.

Dans l'hypothyroïdie auto-immune de type Hashimoto, la cause la plus fréquente d'hypothyroïdie, la totalité des symptômes/signes est généralement très insidieuse et lentement progressive, évoluant sur plusieurs mois voire plusieurs années. Par ailleurs, les patients âgés atteints d'hypothyroïdie peuvent être paucisymptomatiques.

Une hypothyroïdie profonde et/ou rapide peut en revanche se traduire par un tableau clinique grave avec par exemple des troubles de la concentration, des apnées du sommeil, une dépression, ou (très rarement) une atteinte multiviscérale et (in extremis) une crise de myxoedème (mortalité 50-60%).

Chez l'enfant/adolescent il existe une clinique analogue à celle de l'adulte, mais avec en plus, selon l'âge et l'importance de l'hyperthyroïdie, de possibles troubles de la croissance (retard de croissance en taille, retard de la puberté avec un retard de l'âge osseux, retard de développement des dents) et troubles du développement mental.

L'hypothyroïdie franche pendant la grossesse est associée à un risque accru de complications obstétricales et fœtales. La T3 joue un rôle essentiel dans le développement neurologique normal du fœtus et du nouveau-né. Un taux réduit de T4 et de T3 dû à une hypothyroïdie maternelle (ex. Hashimoto) ou fœtale (ex. agénésie thyroïdienne) ou mixte materno-fœtale (ex. carence sévère en iode) peut avoir des conséquences très graves. Un taux de T3 maternel abaissé peut entraîner une fausse couche, une mortinaissance, des anomalies congénitales. Un taux de T3 bas entraîne en quelques jours à plusieurs semaines un manque d'appétit, une somnolence, un aspect myxoédémateux généralisé, un retard de fermeture de la fontanelle, une hernie ombilicale, etc.) et finalement des lésions neurologiques irréversibles. S'il n'est pas diagnostiqué et traité, le crétinisme se développe (nanisme, retard mental, spasticité, surdité, ...).

Les deux guides de bonne pratique (NICE 2019 et BTA 2016) recommandent de diagnostiquer l'hypothyroïdie sur la base de la mise en évidence d'un taux élevé de TSH et d'un taux réduit de T4 libre, selon les valeurs de référence du laboratoire. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

Le jury propose de suivre la recommandation de NICE 2019, à savoir mesurer la TSH seule, puis en cas d'observation d'une valeur élevée, de doser la T4 libre dans le même échantillon. En cas de valeur abaissée du taux de TSH, il convient de d'ajouter sur le prélèvement le taux de T4 libre et de T3 libre à la recherche d'une hypothyroïdie d'origine centrale ou d'une hyperthyroïdie *(Forte recommandation)*. La T4 libre doit être dosée d'emblée en cas de suspicion d'hypothyroïdie d'origine centrale. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

L'IRM de l'hypophyse est utile uniquement lorsqu'une cause d'hypothyroïdie d'origine centrale est suspectée. *(Avis d'expert, forte recommandation)*



Examens non-essentiels

En ce qui concerne la recherche d'anticorps anti-TPO, seul NICE 2019 propose une et une seule recherche de ces anticorps.

Dans l'attente de nouvelles données concernant leur valeur pronostique ou en tant qu'élément modifiant la prise en charge du patient le jury propose de ne pas doser systématiquement ces anticorps en dehors de la grossesse et des problèmes de fertilité. *(Avis d'expert, faible recommandation)*

Les autres examens non-indispensables sont les suivants :

- T3 libre
- Anti-thyroglobuline
- Anti-récepteur à la TSH
- Thyroglobuline
- Iode urinaire
- Echographie thyroïdienne
- Scintigraphie thyroïdienne

(Avis d'expert, forte recommandation)

1.4. Quelles sont les options pharmacothérapeutiques (classes thérapeutiques) ?

Les options thérapeutiques sont :

L'abstention thérapeutique, lorsqu'une cause réversible est identifiée et que les symptômes le permettent. *(Avis d'expert, faible recommandation)*

Causal

L'éviction du médicament en cause peut être envisagée, lorsque c'est possible. *(Avis d'expert, faible recommandation)*

Traitement médicamenteux :

Lévothyroxine : Les recommandation NICE 2019 et BTA 2016 s'accordent sur le traitement d'emblée par lévothyroxine 1,6 µg/kg de poids corporel par jour, chez les patients de moins de 65 ans et sans antécédents cardiovasculaires. Chez les autres patients, la recommandation est de commencer un traitement par une dose de 25 à 50 µg/jour à titrer ensuite. Le jury suit ces recommandations *(Avis d'expert, forte recommandation)* (voir question 3).

1.5. L'alimentation et/ou les compléments alimentaires jouent-ils un rôle, et si oui, lequel ?

La revue systématique de la littérature et l'avis de l'expert s'accordent sur le fait qu'il n'existe pas de preuve d'efficacité de l'iode, la vitamine D, les oméga-3, le fer et le sélénium dans cette indication. Le jury note en outre que certains compléments alimentaires comme le fer et le calcium interfèrent avec l'absorption de la lévothyroxine (voir question 7).

Le jury propose de ne pas utiliser ces traitements dans cette indication, sauf en cas de carence avérée *(GRADE B, recommandation forte)*.



2. Hypothyroïdie subclinique

2.1. Quels sont les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie subclinique ?

Les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie subclinique reposent sur un taux de TSH élevé pour la population cible (par rapport aux valeurs de référence du laboratoire) et un taux de T4 libre normal. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

Le jury note le fait qu'il s'agit d'une entité biologique et non clinique.

2.1.a. Ces critères sont-ils valables pour tous les patients ou faut-il faire des différences pour certaines populations (outre celles discutées aux points 3.1.1. et 4.1.1.1.) ?

Le groupe bibliographique n'a pas identifié de données permettant de répondre à cette question. L'expert n'a pas fourni d'éléments de réponse supplémentaire à cette question précise. Le jury ne peut donc pas se prononcer.

2.1.b. Y a-t-il une variation de la valeur seuil de la TSH selon l'âge, le sexe, l'ethnie ? Si oui, quelle est la valeur seuil ?

En ce qui concerne les patients de plus de 65 ans, il n'existe pas de recommandation internationale par rapport à une valeur seuil. Le jury se reporte à la question 3 pour cette partie de la question.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si le sexe et l'origine ethnique doivent être pris en compte dans l'établissement des normes de laboratoire. *(Faible recommandation)*

2.2. Quels autres tests/examens peuvent-ils être utiles pour établir ce diagnostic ?

Le jury recommande d'appliquer les mêmes tests diagnostiques pour les patients présentant une suspicion d'hypothyroïdie subclinique que pour ceux qui présentent une suspicion d'hypothyroïdie clinique. *(Avis d'expert, forte recommandation)* Cfr. 1.3.



2.3. Quel intérêt préventif et thérapeutique l'alimentation et les compléments alimentaires offrent-ils ?

La revue de littérature et l'expert n'ont pas identifié d'étude étayant l'usage de compléments alimentaires dans cette indication. Le jury ne recommande donc pas d'avoir recours à des conseils diététiques ou des compléments alimentaires dans cette indication. (*Recommandation forte*)

2.4. Y a-t-il une place pour la pharmacothérapie en cas d'hypothyroïdie subclinique, et si oui, laquelle ?

La revue de littérature a identifié deux guides de bonne pratique clinique (NICE 2019 et BMJ 2019) émettant des recommandations contradictoires : la recommandation NICE 2019 propose la prescription d'un traitement par lévothyroxine pour les patients présentant un taux de TSH supérieur à 10 mU/L, mais également un traitement d'épreuve par lévothyroxine pour les patients présentant un taux de TSH entre 4 et 10 mU/L et des symptômes, à interrompre éventuellement après six mois en l'absence de réponse.

A L'inverse le guide de pratique BMJ 2019 émet une recommandation forte contre ce traitement dans cette indication, en précisant qu'elle ne concerne pas les femmes enceintes (voir question 4) et les personnes présentant un taux de TSH supérieur à 20 mU/L. Par ailleurs, elle pourrait ne pas s'appliquer à certaines catégories de patients, comme ceux présentant des symptômes sévères, ou les patients de moins de 30 ans présentant un taux de TSH supérieur à 10 mU/L.

Après comparaison des éléments publiés sur lesquelles reposent ces deux recommandations, le jury propose de suivre les recommandations du BMJ 2019 (*GRADE A, forte recommandation*) et donc de ne pas la traiter, sauf dans certaines populations exceptionnelles abordées dans les questions 3 et 4.



3. Hypothyroïdie et personnes âgées

3.1. Critères diagnostiques

3.1.1. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie subclinique » chez les personnes âgées ?

Il n'existe aucun critère spécifique permettant de diagnostiquer une hypothyroïdie subclinique chez les personnes âgées. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

Le jury renvoie donc à sa réponse au point 2.1. : « Les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie subclinique reposent sur un taux de TSH élevé pour la population cible (par rapport aux valeurs de référence du laboratoire) et un taux de T4 libre normal. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le jury note le fait qu'il s'agit d'une entité biologique et non clinique. »

Dans ce contexte, il faut tenir compte de la hausse des taux normaux de TSH selon l'âge. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

Tableau 1. Limites de référence de la TSH spécifiques à l'âge, au sexe et à l'ethnicité

| AGE-, GENDER-, AND ETHNICITY-SPECIFIC TSH REFERENCE LIMITS | | | | | | | 7 |
|---|---------------------------|--------|----------------|-----------------------------------|--------|----------------|---|
| TABLE 1. COMPARISON OF DISEASE-FREE AND REFERENCE POPULATIONS ON THYROTROPIN MEDIAN, AND 2.5TH AND 97.5TH CENTILES FOR ALL SUBJECTS, BLACKS, MEXICAN AMERICANS, AND WHITES RACIAL/ETHNIC GROUPS BY DECADES OF AGE | | | | | | | |
| All | | | | | | | |
| Age (years) | Disease free (n = 15,133) | | | Reference population (n = 13,296) | | | |
| | 2.5th centile | Median | 97.5th centile | 2.5th centile | Median | 97.5th centile | |
| All ages | 0.43 | 1.41 | 5.04 | 0.42 | 1.40 | 4.30 | |
| 13-19 | 0.41 | 1.30 | 3.98 | 0.41 | 1.30 | 3.78 | |
| 20-29 | 0.40 | 1.30 | 3.98 | 0.40 | 1.30 | 3.60 | |
| 30-39 | 0.39 | 1.30 | 4.17 | 0.38 | 1.25 | 3.60 | |
| 40-49 | 0.44 | 1.41 | 4.75 | 0.44 | 1.40 | 3.90 | |
| 50-59 | 0.50 | 1.58 | 5.07 | 0.49 | 1.50 | 4.20 | |
| 60-69 | 0.46 | 1.70 | 5.56 | 0.46 | 1.66 | 4.70 | |
| 70-79 | 0.47 | 1.83 | 7.11 | 0.47 | 1.74 | 5.60 | |
| 80+ | 0.44 | 1.99 | 6.90 | 0.44 | 1.90 | 6.30 | |

3.1.2. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez les personnes âgées ?

Il n'existe aucun critère spécifique permettant de diagnostiquer une « hypothyroïdie » chez les personnes âgées.

L'hypothyroïdie est un état pathologique (ou maladie) caractérisé par une T4 libre abaissée et une TSH majorée.

Dans ce contexte, il faut tenir compte de la hausse des taux normaux de TSH selon l'âge. Voir 3.1.1.



3.2. Quand traiter les personnes âgées ? Quels sont les critères ?

3.2.1. Hypothyroïdie subclinique

Le jury adhère à la conclusion du CBIP citée par l'expert :

Étant donné l'absence de bénéfice clinique démontré, la charge que représente un traitement chronique avec de la lévothyroxine et les risques inhérents à ce traitement à marge thérapeutique-toxique étroite, chez des patients déjà souvent fragilisés et polymédiqués, la balance bénéfice risque du traitement de substitution par hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie subclinique persistante est défavorable chez la personne âgée (≥ 65 ans).

3.2.2. Hypothyroïdie

Le jury rejoint l'avis de l'expert : l'hypothyroïdie doit toujours être traitée chez les personnes âgées. (*Avis d'expert, recommandation forte*) Les exceptions possibles concernent les patients atteints de démence grave ou en phase terminale. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

3.3.a. Comment traiter cette population : du point de vue pharmacologique ?

Le jury suit l'avis de l'expert et recommande :

En cas d'**hypothyroïdie subclinique** ne pas traiter (watch and wait).

Si le patient ne prend pas de lévothyroxine, ne pas en prescrire (to withhold). (*GRADE A, recommandation forte*)

Si le patient concerné prend déjà de la lévothyroxine, commencer un processus d'interruption du traitement (withdraw, déprescription). (*Avis d'expert, recommandation forte*)

En cas d'**hypothyroïdie manifeste**, traiter avec de la lévothyroxine.

Comme pour tous les médicaments destinés aux personnes âgées, le principe "Start low, go slow" s'applique.

Le jury suit la recommandation de débiter la lévothyroxine à une dose de 25 à 50 $\mu\text{g}/\text{jour}$ avec titration de TSH (NICE 2019). (*Avis d'expert, recommandation forte*)

La lévothyroxine se prend de préférence à jeun : 30 minutes – 1 heure avant le petit déjeuner ou au coucher / 4 heures après le dernier repas, selon les éventuelles interactions médicamenteuses et nutritionnelles et/ou les considérations pratiques pour le patient.



3.3.b. Comment traiter cette population : du point de vue non-pharmacologique ?

Il n'y a pas de place pour les traitements non pharmacologiques. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Les symptômes de l'hypothyroïdie peuvent éventuellement être pris en charge de manière non pharmacologique (par exemple une constipation, une sensation de froid, ...)

3.4. Comment assurer le suivi ?

Le jury suit les recommandations du BMJ 2019 :

Hypothyroïdie subclinique : pas de traitement, suivi clinique régulier et examens sanguins (TSH).

Hypothyroïdie : chez les adultes qui prennent de la lévothyroxine, doser la TSH tous les 3 mois jusqu'à ce que le taux reste stable ; ensuite 1 fois par an.

En cas de traitement de l'hypothyroïdie à la lévothyroxine, viser des taux de TSH compris dans l'intervalle de référence ajusté en fonction de l'âge.



4. Hypothyroïdie chez les femmes enceintes et les femmes ayant des problèmes de fertilité

4.1. Grossesse

4.1.1. Critères diagnostiques

4.1.1.1. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie subclinique » chez la femme enceinte ?

Pour diagnostiquer une hypothyroïdie subclinique en période de grossesse, les critères appliqués sont les mêmes que ceux en dehors de la grossesse : une concentration plus élevée de TSH sérique et une concentration normale de T4 libre. Cependant, sous l'influence de la grossesse, d'importantes modifications surviennent dans les valeurs de référence pour les concentrations en TSH sérique et T4 libre. L'idéal serait d'appliquer pour la TSH des valeurs de référence spécifiques à la population et au trimestre. En l'absence de telles données, on peut appliquer comme valeur de référence de TSH sérique 2,5 mU/L au premier trimestre et 3,0 mU/L aux deuxième et troisième trimestres. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

À l'instar des experts, le jury estime que la TSH doit de préférence être dosée en phase préconceptionnelle, en raison d'un plus grand nombre de valeurs de référence valides.

4.1.1.2. Quels sont les critères diagnostiques de « l'hypothyroïdie » chez la femme enceinte ?

Pour diagnostiquer une hypothyroïdie en période de grossesse, les critères appliqués sont les mêmes que ceux hors grossesse : une TSH plus élevée et une T4 libre abaissée. Cependant, sous l'influence de la grossesse, d'importantes modifications surviennent dans les valeurs de référence pour les concentrations en TSH-sérique et T4 libre. L'idéal serait d'appliquer des valeurs de référence spécifiques à la population et au trimestre. En l'absence de telles données, on peut appliquer comme valeur de référence de TSH sérique 2,5 mU/L au premier trimestre et 3,0 mU/L aux deuxième et troisième trimestres. Concernant la T4 libre, il est préférable de recourir à des valeurs de référence spécifiques à la méthode et au trimestre (guides de pratique clinique).

À l'instar des experts, le jury est d'avis que la TSH, et en cas de valeurs anormales également la T4 libre, seront de préférence dosées en phase préconceptionnelle en raison de davantage de valeurs de référence valides et de l'impact néfaste irréversible de l'hypothyroïdie maternelle sur le développement neurologique fœtal durant la première moitié de la grossesse. (*Avis d'expert, recommandation forte*)



4.1.2. Est-il recommandé d'effectuer un dépistage thyroïdien dans cette population particulière ?

Le jury rejoint l'avis de l'expert : les femmes enceintes présentant un des facteurs de risque suivants sont éligibles au dépistage (*Avis d'expert, recommandation faible*) :

- Les femmes vivant dans une région où la carence en iode est modérée ou sévère
- Symptômes d'hypothyroïdie
- Antécédents familiaux ou personnels de maladie thyroïdienne
- Âge >30 ans
- Histoire personnelle de :
 - Anticorps anti-thyroperoxydase (TPO)
 - Goitre
 - Diabète de type 1
 - Radiothérapie tête-cou
 - Fausse couche à répétition ou naissance prématurée
 - Grossesses antérieures multiples (deux ou plus)
 - Obésité de classe 3 (indice de masse corporelle [IMC] ≥ 40 kg/m²)
 - Infertilité
 - Chirurgie thyroïdienne antérieure
 - Utilisation d'amiodarone, de lithium ou administration récente de produits de contraste iodés.

Le jury fait remarquer que ces facteurs de risque correspondent à la majeure partie de la population belge enceinte, de sorte qu'en théorie, un dosage de la TSH au début de chaque grossesse semble pertinent. Une interprétation correcte de ces résultats est nécessaire pour éviter le surtraitement et une anxiété inutile.

À l'instar de l'ASRM 2015, le jury recommande, d'une part, de ne pas procéder à un dépistage en routine des anticorps anti-TPO et, d'autre part, de pouvoir envisager un dépistage chez les patients hypofertiles en cas de taux répétés de TSH > 2,5 mU/L ou en présence d'autres facteurs de risque. (*Avis d'expert, recommandation faible*)

4.1.3. Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer en la matière, et si oui, lequel ?

Dans le cas d'une hypothyroïdie maternelle, un traitement de substitution à la lévothyroxine par voie orale est recommandé, compte tenu des répercussions négatives potentielles d'une hypothyroïdie maternelle non traitée sur le développement néonatal et l'évolution de la grossesse. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Dans le cas d'un nouveau diagnostic d'hypothyroïdie, une dose de départ de 1,2 - 1,6 µg/kg/jour peut être utilisée (en tenant compte du contexte clinique). (*Avis d'expert, recommandation forte*)

En cas d'hypothyroïdie connue, l'ATA 2017 recommande de doser la TSH sérique en phase préconceptionnelle et d'adapter la dose de lévothyroxine pour atteindre une valeur de TSH située entre le seuil de référence inférieur et 2,5. (*Avis d'expert, recommandation forte*) Dès le début de la



grossesse, la dose préconceptionnelle de lévothyroxine doit être augmentée de 20-30% (par exemple en ingérant 2 comprimés supplémentaires par semaine). *(Avis d'expert, recommandation faible)*

Il est raisonnable de viser un niveau de TSH dans la moitié inférieure de l'intervalle de référence spécifique au trimestre ou inférieur à 2,5 mU/L. *(Avis d'expert, recommandation faible)*

Pour le traitement de l'hypothyroïdie subclinique chez la femme enceinte, la littérature et les guides de pratique ne font état d'aucun consensus général en vigueur. La littérature est très hétérogène en ce qui concerne les populations étudiées (valeurs seuils de TSH, statut TPOAb, ...) et les critères de jugement des études (néonatal, obstétrique, complications graves, ...).

Le traitement à la lévothyroxine semble toujours indiqué chez les femmes enceintes souffrant d'hypothyroïdie subclinique en cas de TSH sérique >10 mU/L, indépendamment de l'état auto-immunitaire de la femme. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

S'il y a la présence d'anticorps anti-TPO (TPOAb) ou s'il y a des antécédents de fausses couches ou naissances prématurées à répétition, le traitement à la lévothyroxine peut être envisagé, certainement si le TSH sérique > 4 mU/L. *(GRADE C, recommandation faible)*

Il est raisonnable de viser un niveau de TSH dans la moitié inférieure de l'intervalle de référence spécifique au trimestre ou inférieur à 2,5 mU/L. En cas de nouveau diagnostic en période de grossesse, on peut commencer par une dose de 1,2 µg/kg/jour, en fonction du contexte clinique. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

Le traitement à la lévothyroxine doit faire l'objet d'une évaluation pour toutes les femmes en post-partum. En cas d'hypothyroïdie connue, on revient à la dose de lévothyroxine en phase préconceptionnelle ou à une dose inférieure si c'est possible. Si le traitement à la lévothyroxine a été initié durant la grossesse, l'arrêt de ce traitement doit être envisagé, notamment en cas de dose < 50 µg/jour. Le jury estime qu'un contrôle de la concentration en TSH sérique à 6 semaines de post-partum peut être envisagé, surtout si des symptômes apparaissent. *(Avis d'expert, recommandation faible)*

La carence iodée connaît une prévalence élevée en Belgique. Il est par conséquent recommandé de prendre un complément de 150 µg d'iode de potassium sur une base quotidienne (le Kelp, qui contient une concentration en iode variable et parfois toxique, est obsolète), de manière optimale à partir de trois mois en phase préconceptionnelle, durant toute la grossesse et l'allaitement. Ne sont pas concernées les femmes jadis traitées pour hyperthyroïdie. Cette indication n'atteste d'aucune plus-value pour d'autres compléments alimentaires. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

4.1.4. Comment assurer le suivi ?

L'hypothyroïdie et l'hypothyroïdie subclinique (traitée ou non) feront l'objet d'un suivi toutes les 4 semaines pendant la première moitié de la grossesse par des dosages de TSH sérique, ensuite à 30 semaines et à 4 à 6 semaines de post-partum. *(Avis d'expert, recommandation faible)*

La littérature recommande aussi de suivre de près les femmes euthyroïdiennes positives aux TPOAb durant la grossesse, indépendamment de leurs antécédents obstétricaux. *(GRADE C, recommandation faible)*

Le jury est d'avis que le contrôle de la concentration en TSH sérique à 6 semaines de post-partum peut être envisagé dans ce groupe, surtout en cas d'apparition de symptômes. *(Avis d'expert, recommandation faible)*



4.2. Problèmes de fertilité

4.2.1. Comment établir le lien ? Quels tests/examens ?

4.2.1.1. Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie subclinique ? Quels tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ?

Dans la littérature, on ne trouve aucune association cohérente entre l'hypofertilité et l'hypothyroïdie subclinique, notamment en cas de concentration en TSH sérique > 4,0 mU/L.

Il est établi de façon raisonnable que l'auto-immunité thyroïdienne est associée à l'infertilité. La prévalence de l'auto-immunité thyroïdienne a augmenté chez les femmes atteintes de SOPK et d'endométriase. *(Avis d'expert)*

On observe une prévalence accrue d'anticorps anti-TPO chez les femmes ayant subi des pertes de grossesse répétées et atteintes d'hypofertilité, en lien avec des taux d'AMH plus bas.

Compte tenu de l'effet néfaste potentiel de la dysfonction thyroïdienne sur la fertilité, il semblerait judicieux de dépister la présence de maladies thyroïdiennes sous-jacentes chez les patients confrontés à des problèmes de fertilité. L'évaluation initiale en laboratoire doit inclure au moins la TSH et les TPOAb. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

4.2.1.2. Comment établir un lien entre la fertilité et l'hypothyroïdie ? Quels tests/examens sont utiles et lesquels ne le sont pas ?

Le jury se réfère à l'ETA 2021 qui suggère que l'hypothyroïdie manifeste est associée à un risque accru d'effets indésirables sur la fertilité et de complications précoces et tardives de la grossesse.

On observe une prévalence accrue d'anticorps anti-TPO chez les femmes ayant subi des pertes de grossesse répétées et atteintes d'hypofertilité, en lien avec des taux d'AMH plus bas. *(Avis d'expert)*

Compte tenu de l'effet néfaste potentiel de la dysfonction thyroïdienne sur la fertilité, il semblerait judicieux de dépister la présence de maladies thyroïdiennes sous-jacentes chez les patients confrontés à des problèmes de fertilité. L'évaluation initiale en laboratoire doit inclure au moins la TSH et les TPOAb. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

4.2.2. Est-il recommandé d'effectuer un dépistage en cas d'infertilité ?

Compte tenu de l'effet néfaste potentiel de la dysfonction thyroïdienne sur la fertilité, il semblerait judicieux de dépister la présence de maladies thyroïdiennes sous-jacentes chez les patients confrontés à des problèmes de fertilité. L'évaluation initiale en laboratoire doit inclure la TSH et les TPOAb. *(Avis d'expert, recommandation forte)*



Il n'y a pas de place pour un dosage de la T3 libre. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

La prévalence des anticorps anti-Tg (TgAb) dans la population générale est très élevée, et la plus-value du dosage des TgAb dans un contexte clinique ne tient donc pas la route pour cette population spécifique présentant des problèmes de fertilité. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

4.2.3. Comment traiter cette population ? L'alimentation et les compléments alimentaires ont-ils un rôle à jouer dans ce cas, et si oui, lequel ?

Le traitement à la lévothyroxine est recommandé pour les femmes hypofertiles avec hypothyroïdie subclinique et anticorps anti-thyroïdiens en cas de TSH > 4,0 mU/L. L'objectif est de maintenir la concentration en TSH sérique < 2,5 mU/L *(Avis d'expert, recommandation forte)*. Si le taux de TSH sérique se situe entre 2,5 et 4 mU/L, le traitement à la lévothyroxine peut être envisagé sur une base individuelle afin de permettre une réserve ovarienne et un développement embryonnaire optimaux. *(Avis d'expert, recommandation faible)*

L'ATA 2017 et l'ETA 2021 sont d'accord de recommander le traitement à la lévothyroxine pour les femmes atteintes d'infertilité et d'hypothyroïdie manifeste qui veulent être enceintes. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

Au vu de la prévalence élevée de carence iodée en Belgique, le jury conseille aux femmes désireuses d'être enceintes de compléter leur régime alimentaire par un complément de 150 µg d'iode par jour, par voie orale, sous la forme d'iodure de potassium. L'idéal est ici de commencer à 3 mois avant la grossesse prévue. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

4.2.4. Comment assurer le suivi ?

Une surveillance régulière de la concentration en TSH sérique est recommandée pour les femmes présentant une hypothyroïdie (subclinique) en cas de stimulation ovarienne. Au départ d'un traitement de l'infertilité, la valeur cible de la concentration en TSH sérique est <2,5 mU/L. Cette même valeur cible en phase préconceptionnelle est également <2,5 mU/L. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

Chez la femme hypofertile, les TPOAb sont dosés une seule fois. Doser ce paramètre à plusieurs reprises serait totalement inutile. *(Avis d'expert, recommandation forte)*



5. Hypothyroïdie et poids corporel

5.1. Existe-t-il un lien (de causalité) entre le poids corporel et l'hypothyroïdie ?

Le jury suit les conclusions de l'expert : on peut théoriquement supposer l'existence d'une relation entre l'hypothyroïdie et la prise de poids, mais l'ampleur d'effet de cette relation semble, en moyenne, être modeste et semble en outre s'expliquer non seulement par des changements dans la masse grasseuse, mais aussi par la rétention hydrosodée.

À l'inverse, les effets de la substitution par hormones thyroïdiennes sur le poids corporel restent le plus souvent assez limités.

5.2. Y a-t-il des modifications de la fonction thyroïdienne en cas d'obésité (IMC ≥ 30) ?

Le jury suit le raisonnement de l'expert selon lequel les anomalies biochimiques dans le bilan thyroïdien de personnes obèses sont plus une conséquence qu'une cause, bien que les mécanismes sous-jacents restent flous. Le jury se base ici aussi sur la littérature fournie par l'expert, à savoir que lors d'une perte de poids, un rétablissement spontané s'observe souvent dans des tests de la fonction thyroïdienne modérément anormaux. *(Avis d'expert)*

5.3. Quels sont les critères diagnostiques d'une hypothyroïdie traitable chez les patients obèses ?

Si une hypothyroïdie (subclinique) est constatée dans cette population, les guides de pratique en vigueur sont les mêmes que dans la population générale. *(GRADE B, recommandation forte)*

Le jury rejoint le raisonnement de l'expert : S'il existe des arguments en faveur d'une altération du bilan thyroïdien (en particulier des niveaux élevés de TSH) chez les personnes obèses, les preuves sont toutefois insuffisantes à ce jour pour utiliser des valeurs de référence différentes pour les patients obèses. Il convient par conséquent d'appliquer les mêmes règles de décision pour le diagnostic de l'hypothyroïdie (subclinique) que pour la population générale. *(Avis d'expert, recommandation forte)* Il existe à cet égard un consensus pour recommander la mise en route d'une substitution par hormones thyroïdiennes en cas d'hypothyroïdie ouverte. *(Avis d'expert, recommandation faible)*



5.4. Utilité/inutilité de l'administration d'hormones thyroïdiennes chez les patients obèses sans hypothyroïdie ?

Compte tenu de l'absence de preuves suffisantes d'un bénéfice et du risque d'effets indésirables liés à l'utilisation d'hormones thyroïdiennes, le jury suit les avis rendus dans les guides de pratique BTA 2016 (de l'ATA) et ESE 2020 : pas de substitution par hormones thyroïdiennes chez les patients obèses sans hypothyroïdie (*Recommandation forte*). Créer délibérément un état d'hyperthyroïdie pour perdre du poids est fortement déconseillé et inutile car il y a principalement une diminution de la rétention de liquide et aucune réduction significative de la masse graisseuse. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

Le jury souscrit à l'avis rendu dans le guide de pratique ESE 2020 : la perte de poids chez la personne obèse est présentée comme le moyen de rétablir les déséquilibres hormonaux modérés. (*Avis d'expert, recommandation forte*)



6. Approche basée sur la symptomatologie versus les paramètres biochimiques

6.1. Qu'est ce qui prédomine dans l'ajustement du traitement de l'hypothyroïdie : la symptomatologie ou les paramètres biochimiques ? Y a-t-il une place pour le dosage T3 libre versus T4 libre ?

Selon les recommandations NICE 2019 et BTA 2016, le but est de maintenir le taux de TSH à l'intérieur des valeurs de référence du laboratoire.

Selon le BTA 2016, en cas de persistance des symptômes malgré un taux de TSH normalisé, il faut envisager d'autres diagnostics que l'hypothyroïdie, comme une autre affection chronique ou une autre maladie auto-immune. Rappelons que les recommandations du BMJ 2019 étaient de ne pas traiter du tout l'hypothyroïdie subclinique (sauf situations spécifiques), cet organisme n'émet logiquement aucune recommandation sur ce point.

Rappelons enfin qu'en cas de persistance d'un taux de TSH supérieur aux valeurs de référence malgré la prise d'une dose supérieure à 1,6 µg/kg, d'autres explications peuvent être envisagées (autre pathologie, problème de compliance).

Concernant le dosage de la T4 libre et de la T3 libre, les guides de pratique internationaux ne recommandent pas de se baser sur ces valeurs pour ajuster le traitement.

Le jury note au passage que les symptômes de l'hypothyroïdie sont peu spécifiques et potentiellement dépendants de l'effet placebo du traitement.

Le jury propose donc de viser un taux de TSH dans les valeurs de référence du laboratoire. La persistance de symptômes en cas de TSH normale doit plutôt orienter un diagnostic alternatif. (*Avis d'expert, recommandation forte*)



6.2. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour les entités cliniques suivantes : lutte contre la « fatigue », stratégie anti-âge, traitement suppressif en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien ?

6.2.1. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour la lutte contre la « fatigue » ?

BTA 2016 recommande de ne pas traiter les symptômes de fatigue par la lévothyroxine chez les patients présentant une valeur normale de TSH.

NICE Fatigue recommande par ailleurs de ne prescrire aucun médicament ou complément pour traiter le syndrome de fatigue chronique

Au stade actuel des connaissances, le jury propose donc de ne pas prescrire ce traitement dans cette indication. (*GRADE C, recommandation forte*)

6.2.2. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes comme stratégie anti-âge ?

BTA 2016 recommande de ne pas traiter par lévothyroxine les patients présentant des symptômes non-spécifiques et des marqueurs biochimiques normaux.

En l'absence de preuve de l'efficacité et des risques avérés, le jury propose de ne pas administrer ce traitement dans cette indication. (*Avis d'expert, recommandation forte*)

6.2.3. Hormis une hypothyroïdie avérée, quel est l'intérêt d'un traitement par hormones thyroïdiennes pour le traitement suppressif en cas de goitre multinodulaire euthyroïdien ?

NICE 2019 ne recommande pas de traitement supprimeur par lévothyroxine pour des adultes présentant un goitre bénin euthyroïdien, en l'absence de symptômes sévères notamment sur les voies respiratoires.



AACE/ACE/AME 2016 ne recommande pas non plus de traitement supprimeur dans cette indication, mais recommande un traitement substitutif chez les patients présentant un goitre bénin et une hypothyroïdie subclinique.

L'expert pointe le fait que la prescription d'un traitement suppressif impose au patient une situation d'hyperthyroïdie permanent, qu'il s'agit d'un traitement à vie, et qu'il existe des alternatives moins dangereuses et plus efficaces, comme le radio-iodé, la chirurgie et la thermo-ablation. Le jury propose donc de ne pas prescrire de traitement supprimeur chez les patients présentant un goitre bénin euthyroïdien. (*GRADE C, recommandation forte*)

Concernant le traitement substitutif par lévothyroxine chez les patients présentant à la fois un goitre bénin et une hypothyroïdie subclinique, le jury ne prend pas position et reste en attente d'études portant sur des critères d'appréciation cliniques. (*Avis d'expert, recommandation faible*)

6.3. Y a-t-il dans le traitement une place pour la T3 (Triiodothyronine) versus T4 (Thyroxine) ? Y a-t-il une place pour un traitement combiné T4 et T3 ?

LT4 versus LT3

NICE 2019 et BTA 2016 recommandent tous deux la LT4 comme traitement de l'hypothyroïdie.

BTA 2016 signale qu'il n'existe pas de preuve de l'efficacité de la LT3 et qu'il existe des doutes quant à son innocuité.

Traitement combiné

BTA 2016 et NICE 2019 recommandent de ne pas utiliser l'association LT4+LT3 en dehors de certaines situations spécifiques (allergie à l'excipient des formes standard, thérapie expérimentale).

Le jury estime qu'en l'état actuel des connaissances, il n'existe pas d'éléments permettant d'affirmer l'efficacité ni l'innocuité de la LT3 seule ou en association. Il propose donc de ne pas avoir recours à ce traitement. (*GRADE C, recommandation forte*)



7. Surveillance du traitement médicamenteux, des effets indésirables et des éventuelles interactions médicamenteuses

7.1. Comment suivre - de façon concrète – le traitement médicamenteux d'un patient souffrant d'hypothyroïdie ? (L'accent est mis ici sur le suivi en 1^{re} ligne)

Le jury est d'accord avec les propositions formulées par l'expert dans les différentes situations (*Avis d'expert, recommandation faible*) :

Surveillance du traitement médicamenteux de l'hypothyroïdie primaire

- Surveillance TSH après initiation du traitement par lévothyroxine pour hypothyroïdie primaire jusqu'à obtention d'un niveau stable
 - o BTA 2016 : toutes les 6-8 semaines jusqu'à stabilisation, ensuite tous les 4-6 mois
- Une fois par an après stabilisation

Une surveillance des symptômes et signes cliniques de l'hypothyroïdie est toujours pertinente.

Aspects pratiques du dosage TSH :

- peut se faire à toute heure de la journée (de préférence toujours au même moment en raison du rythme circadien)
- attendre six semaines après ajustement de la dose
- le suivi doit être à vie

Tableau 2. Quelques situations dans lesquelles un contrôle supplémentaire de la TSH est souhaitable ou nécessaire chez les patients atteints d'hypothyroïdie primaire sous traitement par lévothyroxine

| |
|---|
| Début d'un traitement à long terme avec un médicament qui modifie les taux de T4 libre : par exemple, inhibiteur de la pompe à protons, œstrogène, inhibiteur de la tyrosine kinase |
| Changement de préparation de lévothyroxine |
| Pathologie gastrique avec absorption réduite de la lévothyroxine : infection à <i>Helicobacter Pylori</i> ; gastrite atrophique ; gastroparésie |
| Affection intestinale avec réduction de l'absorption de la lévothyroxine : maladie cœliaque, intolérance au lactose, maladie inflammatoire chronique de l'intestin |
| Chirurgie bariatrique (réduction de l'absorption de T4 <i>versus</i> une réduction significative du poids) |
| Changements significatifs du poids corporel |
| Début du traitement de la fertilité chez les femmes |



Avant la conception ; pendant la grossesse ; dans le post-partum

En cas d'arythmie cardiaque, notamment de fibrillation auriculaire

Surveillance du traitement médicamenteux **après traitement d'un cancer différencié de la thyroïde**

Outre la TSH, il faut également surveiller la T4 libre et la T3 totale ou libre.

Il s'agira plutôt d'un suivi de deuxième ligne. Les personnes intéressées peuvent retrouver la proposition de l'expert au point 7.1.2.2.5. du *texte longue*.

Surveillance du traitement de l'**hypothyroïdie secondaire**

Un dosage de la TSH sérique n'est pas adéquat. Chez ces patients, la surveillance du traitement passe par la T4 libre (valeur cible dans la moitié supérieure de l'intervalle de référence).

Un dosage supplémentaire de T3 libre peut être utile.

Ici aussi, la surveillance s'effectuera de façon concertée avec la deuxième ligne.

7.2. Quels sont les effets indésirables de la médication ? Comment les gérer ?

Effets indésirables de la lévothyroxine (et de la liothyronine) :

- Thyrotoxicose, surtout en cas de doses trop élevées ou d'élévation trop rapide de la dose : agitation, anxiété, insomnie, perte de poids, tremblements, hypertension, palpitations et arythmies, douleurs angineuses, céphalées, faiblesse musculaire et crampes, intolérance à la chaleur, transpiration, rougeurs, coup de chaleur, fièvre, règles irrégulières, diarrhée et vomissements. Ces effets indésirables disparaissent en général après réduction du dosage ou arrêt momentané du traitement.
- Effet rare : diminution de la densité osseuse en cas d'utilisation prolongée de doses élevées chez la femme ménopausée.
- Élévation des enzymes hépatiques
- Réactions d'hypersensibilité
- Une crise thyrotoxicque est parfois signalée à la suite d'une intoxication massive ou chronique
- Convulsions, troubles du rythme cardiaque, insuffisance cardiaque, coma et mort
- Déclenchement ou aggravation d'un syndrome myasthénique préexistant

Ces effets indésirables disparaissent en général après réduction de la dose ou arrêt momentané du traitement.

Afin de prévenir au maximum les effets indésirables, le principe du « start low, go slow » est d'application, en particulier en cas d'hypothyroïdie de longue durée ou chez les patients présentant un risque plus élevé de complications (comme les personnes âgées et les patients avec des comorbidités (cardiaques)).

Étant donné que le traitement par T3 reste encore plutôt expérimental, on doit se montrer encore plus attentif aux effets indésirables potentiels.



7.3. Peut-on passer d'une préparation d'hormones thyroïdiennes à une autre sans problème ? Cela requiert-t-il un suivi spécifique ?

Selon la littérature, on doit pouvoir passer sans problème d'une préparation à l'autre.

Il peut cependant exister des différences au niveau de l'absorption pour cause de formulation différente. *(Avis d'expert)*

La conclusion du jury est qu'en cas de modification de la préparation, surtout si des symptômes apparaissent, un contrôle supplémentaire de la TSH est recommandé après minimum 6 semaines. *(Avis d'expert, recommandation forte)*

7.4. Quelles sont les éventuelles interactions médicamenteuses à prendre en compte ? - Quels sont les médicaments qui modifient l'absorption des hormones thyroïdiennes ? - Quels sont les médicaments qui modifient la clearance hépatique des hormones thyroïdiennes ? - Quels sont les médicaments qui vont entraîner une éventuelle hypothyroïdie ?

Le jury constate que l'expert fournit des informations sur des interférences médicamenteuses qui vont au-delà des questions formulées. Les questions se limitaient à des types d'interactions spécifiques, excluant ainsi d'autres types. Le jury décide d'intégrer également ces informations dans le présent rapport, de donner une réponse qui va plus loin que les questions posées et de traiter tous les différents sous-types d'interactions médicamenteuses.



Tableau 3. Médicaments pouvant interférer avec l'absorption intestinale de la lévothyroxine

| Réduction de l'absorption intestinale en raison de l'interaction physique avec la lévothyroxine** |
|--|
| Sels de calcium |
| Préparations à base de fer |
| Antiacides contenant de l'aluminium |
| Liants de phosphate |
| Cholestyramine ; colesevelam |
| Raloxifène |
| Orlistat* |
| Réduction de l'absorption intestinale en raison de l'augmentation du pH gastrique |
| Cimétidine |
| Inhibiteurs de la pompe à protons |

*mécanisme encore incertain

** un intervalle de 4 heures entre la prise des deux médicaments est recommandé. (BMJ 2019)

Tableau 4. Médicaments affectant la liaison de la thyroxine aux protéines plasmatiques

| Augmentation de la liaison aux protéines dans le plasma (= baisse de la T4 libre ; réduction de la disponibilité tissulaire) |
|---|
| Œstrogènes |
| Tamoxifène |
| Raloxifène |
| Clofibrate |
| Fluorouracil ; capécitabine |
| Mitotane |
| Réduction de la liaison aux protéines dans le plasma (=T4 libre plus élevée ; biodisponibilité tissulaire accrue) |
| Androgènes ; anabolisants |
| Glucocorticoïdes |
| Furosémide |
| Héparine |
| AINS ; salicylates |
| Acide nicotinique |
| Phénytoïne ; carbamazépine |



Tableau 5. Médicaments affectant le métabolisme de la thyroxine

| |
|---|
| Augmentation du métabolisme hépatique par le cytochrome P450 |
| Phénytoïne |
| Carbamazépine |
| Phénobarbital |
| Valproate |
| Rifampicine |
| Bexarotène |
| Mitotane |
| Médicaments antirétroviraux (par exemple, l'étravirine) |
| Désactivation accrue par la désiodation accélérée de type 3 |
| Inhibiteurs de la tyrosine-kinase : imatinib, motesanib, sorafenib, sunitinib, vandetanib. |
| Réduction de l'activation de T4 en T3 par l'inhibition de la désiodase D2 |
| Propranolol* |
| Amiodarone** |
| Agent de contraste radiologique iodé |
| Augmentation du métabolisme d'activation de T4 à T3 |
| Hormone de croissance |

*Ne nécessite généralement pas d'ajustement de la dose

**Ne nécessite généralement pas d'ajustement de la dose à moins que d'autres effets, notamment ceux dus à une thyroïdite.

Tableau 6. Médicaments affectant la sécrétion de la TSH hypophysaire

| |
|--|
| Peut réduire la TSH |
| Corticostéroïdes |
| Dopamine ($\geq 0,4$ mcg/kg/min) ; agonistes de la dopamine. |
| Antidépresseurs tricycliques |
| Bexarotène |
| Metformine |
| Octréotide (≥ 100 mcg/jour) ; analogues de la somatostatine. |
| Anticorps monoclonaux anti-PD-1 (nivolumab ; pembrolizumab)*. |
| Anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 (ipilumab ; tremelimumab)*. |
| Peut augmenter la TSH |
| Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) |

*cfr. hypophysite



Tableau 7. Médicaments pouvant diminuer la production de thyroxine (résiduelle)

| |
|--|
| Médicaments pouvant induire une thyroïdite |
| Inhibiteurs de la tyrosine kinase |
| Anticorps monoclonaux anti-PD-1 (nivolumab ; pembrolizumab) |
| Anticorps monoclonaux anti-CTLA-4 (ipilumab ; tremelimumab) |
| Anticorps monoclonaux anti-CD52 (alemtuzumab) |
| Interférons |
| Thalidomide ; lénalidomide ; pomalidomide |
| Amiodarone |
| Médicaments qui inhibent la synthèse et/ou la sécrétion de la thyroxine |
| Thiamazol |
| Propylthiouracile |
| Lithium |
| Aminoglutéthimide |
| Agent de contraste radiologique iodé* |

* Effet temporaire

Conclusion générale

Les symptômes de l'hypothyroïdie peuvent varier en fonction du groupe d'âge, de l'importance et de leur vitesse d'apparition, ainsi que d'une personne à l'autre : fatigue chronique, prise de poids, peau sèche, constipation. Ils peuvent également être absents. La présence de symptômes d'hypothyroïdie a une faible sensibilité et une faible spécificité. Une hypothyroïdie profonde, elle, peut entraîner des troubles de la concentration, des apnées du sommeil, une dépression voire à une atteinte (extrêmement rare) multiviscérale appelée état myxœdémateux (avec une mortalité de 60%). Chez la personne âgée, l'hypothyroïdie peut être pauci-symptomatique. Chez l'enfant et l'adolescent, en fonction de l'âge et de l'importance de l'hypothyroïdie, on peut également observer des troubles de la croissance et du développement mental. L'hypothyroïdie (en particulier un taux réduit de T3 libre) maternelle et/ou fœtale pendant la grossesse peut entraîner des conséquences graves pour l'enfant, avec risque de fausse couche, mortinatalité et de malformations congénitales.

Le diagnostic de l'hypothyroïdie est basé sur la biologie, et repose sur la coexistence d'un taux de TSH élevé et d'un taux de T4 libre bas (selon les normes du laboratoire). L'association de ces deux éléments est une condition nécessaire et suffisante pour poser le diagnostic (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Il est recommandé d'effectuer d'abord un dosage du taux de TSH seul, puis, en cas d'anomalie, d'y ajouter un dosage du taux de T4 libre dans le même prélèvement (*Avis d'expert, recommandation forte*). Le dosage de la T3 libre n'est par ailleurs qu'utile en cas de taux de TSH abaissé (avis d'expert-forte recommandation). Le rôle du dosage des anticorps anti-thyroperoxydase (anti-TPO) n'est pas formellement démontré en tant que facteur influençant le pronostic et la prise en charge de la maladie. Une IRM de l'hypophyse est utile en cas de suspicion d'une hypothyroïdie d'origine centrale (hypothyroïdie secondaire). Aucun autre examen complémentaire n'a d'utilité démontrée dans l'hypothyroïdie (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Les causes de l'hypothyroïdie peuvent être une destruction du parenchyme thyroïdien par une maladie auto-immune (thyroïdite), une chirurgie ou l'exposition aux radiations ionisantes, un déficit chronique en iode, une phase de récupération d'une thyroïdite subaigüe, l'administration aiguë d'iode (effet Wolff-Chaikoff), les atteintes hypothalamo-hypophysaires, les médicaments (antithyroïdiens de synthèse, amiodarone, lithium, inhibiteurs de la tyrosine kinase, immunomodulateurs, anti-CTLA4). Certaines causes plus rares peuvent être impliquées : congénitale, maladie génétique, résistance aux hormones thyroïdiennes, infiltration de la thyroïde par une maladie inflammatoire (sarcoïdose, tuberculose, maladie à IgG4) ou une hémochromatose.

Le traitement de l'hypothyroïdie peut être l'abstention thérapeutique lorsqu'elle est bien tolérée et transitoire, causal lorsque la cause est identifiée, ou pharmacologique. Le traitement pharmacologique repose sur l'administration de lévothyroxine (LT4) seule. La dose nécessaire est évaluée à 1,6 µg/kg/jour. Chez la personne de plus de 65 ans et celle présentant des antécédents de maladie cardiovasculaires, la dose de départ recommandée est de 25 à 50 µg/jour au début, à titrer lentement (*Avis d'expert, recommandation forte*). Les compléments alimentaires n'ont pas d'effet démontré dans cette indication (*GRADE C, recommandation forte*).

Le diagnostic de l'hypothyroïdie subclinique se base également sur la biologie. Il correspond à un taux de TSH élevé mais avec un taux de T4 libre normal (*Avis d'expert, recommandation forte*).



L'approche diagnostique est semblable à celle de l'hypothyroïdie (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Il n'est pas recommandé de traiter par LT4 un patient présentant une hypothyroïdie subclinique (*GRADE A, recommandation forte*), à l'exception des femmes enceintes (voir plus bas) et les patients présentant un taux de TSH supérieur à 20 mU/L (*Avis d'expert, recommandation faible*). Par ailleurs, il est possible que cette recommandation ne concerne pas les patients de moins de trente ans présentant un taux de TSH supérieur à 10 mU/L et ceux ayant des symptômes considérés comme sévères (*Avis d'expert, recommandation faible*). Les compléments alimentaires n'ont pas non plus d'effet démontré dans cette indication.

Chez la personne âgée de plus de 65 ans, les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie sont les mêmes que chez la personne jeune (*Avis d'expert, recommandation forte*). Pour l'hypothyroïdie subclinique, il faut tenir compte de l'élévation physiologique du taux de TSH liée à l'âge (*Avis d'expert, recommandation faible*).

Le traitement de l'hypothyroïdie chez la personne âgée est l'administration de LT4, avec une dose de départ de 25 à 50 µg/jour, à titrer lentement (voir plus haut). Le traitement de l'hypothyroïdie subclinique chez la personne âgée a un rapport risque-bénéfice défavorable. Il ne doit pas être instauré (*GRADE A, recommandation forte*) et doit être interrompu lorsque c'est possible (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Chez la femme enceinte, les critères diagnostiques de l'hypothyroïdie sont les mêmes que dans la population générale : une hypothyroïdie correspond à une TSH élevée et une T4 libre diminuée, et une hypothyroïdie subclinique correspond à une TSH élevée et une T4 libre normale. Idéalement, des valeurs de référence spécifiques à la population et au trimestre sont utilisées. En l'absence de cela, une valeur de référence de TSH sérique de 2,5 mU/L peut être utilisée au premier trimestre et de 3,0 mU/L aux deuxième et troisième trimestres. (BTA 2016) Pour la T4, l'utilisation de valeurs de référence spécifiques à la méthode et au trimestre est préférable (*Avis d'expert, recommandation forte*). Il est préférable d'effectuer le diagnostic avant la conception.

En cas d'hypothyroïdie chez la femme enceinte, un traitement par LT4 est indiqué, à la dose de 1,2 à 1,6 µg/kg par jour (*Avis d'expert, recommandation forte*). Après l'accouchement, il est recommandé d'interrompre le traitement par LT4 lorsque la dose prise est inférieure à 50 µg/jour (*Avis d'expert, recommandation faible*). Chez les patientes présentant une hypothyroïdie traitée par lévothyroxine, il est recommandé de doser la TSH avant la grossesse et d'ajuster la dose de LT4 pour obtenir un taux de TSH entre la limite inférieure des valeurs de référence et 2,5 mU/L (*Avis d'expert, recommandation forte*). En cas de grossesse suspectée ou confirmée chez une patiente traitée pour une hypothyroïdie, il est recommandé d'augmenter la dose de LT4 de 20 à 30% (*Avis d'expert, recommandation forte*). Après l'accouchement, la dose de LT4 peut être réduite à la dose de départ, avec un contrôle du taux de TSH après 6 semaines (*Avis d'expert, recommandation faible*).

Un traitement par T4 est recommandé chez une femme enceinte présentant un taux de TSH supérieur à 10 mU/L (*Avis d'expert, recommandation forte*), en cas d'un taux de TSH supérieur à 4 mU/L ou supérieur aux valeurs de référence pour le trimestre (*Avis d'expert, recommandation faible*) ou enfin de taux de TSH supérieur à 2,5 mU/L chez les femmes présentant un antécédent d'accouchement prématuré ou de fausses couches à répétition (*GRADE C, recommandation faible*). Une fois le traitement commencé, un objectif raisonnable est un taux de TSH entre la limite inférieure des valeurs de référence et 2,5 mU/L (*Avis d'expert, recommandation faible*). La dose de départ est de 1 µg/kg par jour (*Avis d'expert, recommandation faible*). Après l'accouchement, le traitement peut être interrompu (*Avis d'expert, recommandation faible*). Par ailleurs, en cas de



programmée ou en cours, un traitement par 150 µg par jour d'iode de potassium est conseillé (*Avis d'expert, recommandation forte*).

En cas d'hypothyroïdie chez une patiente présentant une hypofertilité, un traitement par LT4 est indiqué (*avis d'expert, recommandation forte*). En cas d'hypothyroïdie subclinique (TSH supérieure à 4 mU/L) chez une patiente souffrant d'hypofertilité, il n'est pas démontré que le traitement par LT4 améliore la fertilité, mais il diminue probablement le risque d'évolution vers une hypothyroïdie en cas de grossesse (*GRADE C, recommandation faible*). En cas de valeur de TSH entre 2,5 et 4 mU/L et en présence d'anticorps anti-TPO, l'intérêt d'un traitement par LT4 n'est pas démontré et se fera sur base individuelle (*GRADE C, recommandation faible*). Toutes les femmes enceintes devraient prendre environ 250 µg d'iode par jour. Les femmes qui envisagent de devenir enceintes ou qui sont actuellement enceintes doivent compléter leur alimentation avec un supplément oral quotidien contenant 150 µg d'iode sous forme d'iodure de potassium. Débuter 3 mois avant la grossesse planifiée est l'idéal.

L'obésité est associée à des perturbations de la fonction thyroïdienne, mais il n'existe pas actuellement d'élément permettant de suspecter un rôle causal de l'hypothyroïdie dans la prise de poids : les perturbations thyroïdiennes semblent plutôt être une conséquence de l'obésité ; elles sont réversibles lors de la perte pondérale.

Les critères diagnostiques d'une hypothyroïdie et d'une hypothyroïdie subclinique sont les mêmes chez les personnes obèses que chez les personnes non-obèses. (*Avis d'expert*) L'utilisation de LT4 à visée de réduction pondérale chez une personne obèse euthyroïdienne est fortement déconseillée (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Lors du traitement d'une hypothyroïdie par LT4, il faut viser la normalisation du taux de TSH. L'adaptation de la dose de LT4 ne doit pas se faire sur base des symptômes, ceux-ci étant peu spécifiques et soumis à l'effet placebo (*Avis d'expert, recommandation forte*). La persistance de symptômes en cas de TSH normalisée doit plutôt faire rechercher un autre diagnostic que l'hypothyroïdie : maladie chronique ou autre affection auto-immunitaire (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Il n'est pas recommandé d'utiliser la LT4 dans le traitement de la fatigue, notamment dans le syndrome de fatigue chronique, ni dans le traitement de symptômes non-spécifiques (anti-âge) (*GRADE C, recommandation forte*).

L'utilisation de la LT4 comme traitement freinateur d'un goitre euthyroïdien est déconseillée, car il s'agit d'un traitement peu efficace, dont l'effet est réversible à l'arrêt du traitement et qu'il impose au patient une hyperthyroïdie permanente (*GRADE B, recommandation forte*). Il existe en outre des alternatives plus efficaces, comme la chirurgie, l'iode radioactif et la thermoablation (*Avis d'expert, recommandation forte*).

L'utilisation de triiodothyronine (LT3) seul ou en combinaison est déconseillée quelle que soit l'indication, en dehors d'essais cliniques (*Avis d'expert, recommandation forte*).

La lévothyroxine se prend de préférence à jeun : (30 minutes – 1 heure avant le petit déjeuner ou au coucher / 4 heures après le dernier repas, selon les éventuelles interactions médicamenteuses et nutritionnelles et/ou les considérations pratiques pour le patient) et doit avoir lieu tous les jours à la même heure. Après l'initiation d'un traitement par T4, il convient de contrôler le taux de TSH toutes les 6 semaines jusqu'à l'obtention d'un taux dans la cible. Le contrôle du taux de TSH se fera ensuite une fois par an. Un contrôle de ce taux doit avoir lieu dans les situations suivantes : au début d'un traitement médicamenteux qui interfère avec le métabolisme thyroïdien ou la pharmacocinétique de



la LT4 (voir liste ci-dessous), apparition d'une pathologie digestive (gastrite atrophique, infection par *Helicobacter pylori*, gastroparésie, intolérance au lactose, entéropathie par intolérance au gluten, maladie inflammatoire du tube digestif, chirurgie bariatrique, importante modification du poids corporel, changement de formule de la préparation à base de LT4, en période pré-conceptionnelle, problème d'infertilité, arythmie cardiaque (*Avis d'expert, recommandation forte*).

Le type de suivi et les objectifs peuvent être différents en cas de grossesse (voir plus haut), en cas de carcinome thyroïdien ou en cas d'hypothyroïdie secondaire (voir le texte de l'expert (7.1.2. du *texte longue*) pour plus de détails).

Les effets indésirables de la LT4 et de la LT3 sont les suivants :

- Thyrotoxicose, surtout à doses excessives ou à augmentation trop rapide des doses, agitation, anxiété, insomnie, amaigrissement, tremblements, hypertension, palpitations et arythmies, douleurs angoreuses, céphalées, faiblesse et crampes musculaires, intolérance à la chaleur, transpiration, bouffées vasomotrices, coup de chaleur, fièvre, règles irrégulières, diarrhée et vomissements. Ces effets indésirables disparaissent généralement après réduction de la dose ou l'interruption du traitement.
- Plus rarement, on observe une réduction de la masse osseuse en cas d'utilisation de longue durée chez la femme ménopausée.
- Altération des tests hépatiques
- Réaction d'hypersensibilité
- Une crise thyrotoxicque a parfois été rapportée suite à une intoxication aigüe ou chronique
- On peut également observer des convulsions, arythmies cardiaques, insuffisance cardiaque, coma et décès

Les symptômes disparaissent généralement après une réduction de la posologie ou un arrêt temporaire du traitement.

Pour prévenir les effets secondaires, la mesure la plus efficace est de commencer par de faibles doses, qui seront ensuite augmentées progressivement, dans les groupes à risque (*Avis d'expert, recommandation forte* - voir plus haut).

Un traitement par T3 reste expérimental et doit à ce titre bénéficier d'une surveillance particulière, définie par le protocole de l'étude clinique.

Un changement de traitement d'une préparation à l'autre ne pose pas de problème, moyennant un contrôle du taux de TSH après six semaines, en particulier si de nouveaux symptômes apparaissent.

Certains médicaments peuvent interférer avec le traitement de l'hypothyroïdie, soit en interférant avec l'absorption intestinale de la T4 (sels préparations à base de fer, sels de calcium, aluminium, anti-acides, chélateurs du phosphate), d'autres en interférant avec la liaison protéique (œstrogènes, tamoxifène, fluorouracile, mitotane, androgènes, corticostéroïdes, héparine, AINS, phénytoïne, carbamazépine, furosémide) soit en augmentant sa métabolisation via l'induction de la cytochrome P450 (phénytoïne, carbamazépine, rifampicine, mitotane, anti-rétroviraux). Certains peuvent interférer avec la conversion de T4 en T3 (propranolol, amiodarone, produit de contraste iodé, corticostéroïdes, inhibiteurs de la tyrosine kinase, hormone de croissance). Certains peuvent être à l'origine d'une diminution du taux de TSH (corticostéroïdes, bexarotène, antidépresseurs tricycliques, agonistes dopaminergiques, octréotide, metformine, anticorps anti-PD1 et anti-CTLA4) ou d'une augmentation de ce taux (ISRS). Certains médicaments peuvent également être à l'origine d'une thyroïdite (amiodarone, dérivés de la thalidomide, inhibiteurs de la tyrosine kinase, anticorps anti-PDL1, anti-CTLA4, anti-CD52, interféron).

Enfin, certains peuvent interférer avec la synthèse des hormones thyroïdiennes (thiamazol, propylthiouracile, lithium, produits de contraste iodés).

Le jury met l'accent sur le fait que les patients et la population doivent être correctement informés respectivement par les prestataires de soins concernés et par les autorités.

En premier lieu, tous ont pour responsabilité d'informer au mieux la population sur les éventuels symptômes d'alerte de maladies thyroïdiennes, ainsi que sur l'importance d'une bonne hygiène de vie avec une activité physique suffisante et une alimentation équilibrée pour prévenir les maladies.

Le jury apprécierait qu'une brochure destinée aux patients et contenant des informations concrètes résulte du présent rapport de consensus, pour ensuite être diffusée le plus largement possible. Cette diffusion pourrait se faire par l'intermédiaire des médecins, des pharmaciens et de leurs associations (scientifiques), des mutualités, des organisations de patients, tant sur support papier que sur les sites web et les réseaux sociaux.

Un dialogue sincère entre le patient et le prestataire de soins (médecin, pharmacien, infirmier, ...) doit permettre de garantir que

- les médicaments sont pris au bon moment (en temps voulu, avant ou après les repas),
- en rapport avec une interaction possible, pas en même temps que certains aliments et/ou d'autres médicaments.
- en cas de déprescription éventuelle, le patient et/ou ses aidants proches sont informés et accompagnés de manière optimale
- l'observance thérapeutique s'améliore
- il s'ensuit un effet favorable sur le devenir du patient

Les associations scientifiques et les autorités peuvent inciter les médecins à utiliser de manière rationnelle aussi bien les médicaments que les examens sanguins et autres examens techniques.

Le jury voit aussi la possibilité d'adapter les critères de remboursement. En effet, le jury constate qu'en termes de remboursement des tests de la thyroïde, les règles suivantes sont aujourd'hui d'application :

- 546173 546184 Dosage de l'hormone thyroïdienne (TSH) B 250 (Maximum 1) (Règle de cumul 218, 311, 322)
- 546276 546280 Dosage de T4 libre B 250 (Maximum 1) (Règle de cumul 218, 219)
- 546291 546302 Dosage de T3 libre B 250 (Maximum 1) (Règle de cumul 218, 220)
- 546070 546081 Dosage de la thyroxine totale (T4) et de la Thyroxine binding globuline (TBG) ou de la capacité de saturation de la Thyroxine binding globuline (TBG) B 200 (Maximum 1) (Règle de cumul 218, 219)
- 559252 559263 Dosage de triiodothyronine totale (T3) et de la thyroxine binding globuline (TBG) ou de la capacité de saturation de la thyroxine binding globuline (TBG) B 200 (Maximum 1) (Règle de cumul 218, 220)

Règles de cumul :

218 Au maximum deux des prestations 546070-546081, 546173-546184, 546276-546280, 546291-546302 et 559252-559263 peuvent être portées en compte à l'AMI. Si au moins une des analyses effectuées donne un résultat en dehors des valeurs de référence, une troisième analyse de la liste des prestations 546070-546081, 546276-546280, 546291-546302, 546173-546184 et 559252-559263 peut être portée en compte en supplément

219 Les prestations 546070-546081 et 546276-546280 ne sont pas cumulables entre elles.

220 Les prestations 559252-559263 et 546291-546302 ne sont pas cumulables entre elles.



Le jury se demande s'il ne serait pas souhaitable d'adapter les critères de remboursement au consensus scientifique actuel et

- de rembourser, dans un premier temps, uniquement un dosage de la TSH
- une T4 libre (sur le même échantillon) uniquement en cas d'élévation de la TSH ; et dans ce cas, pas de T3
- une T3 libre (sur le même échantillon) uniquement en cas de diminution de la TSH
- des anticorps anti-TPO mais une seule fois et en cas de problèmes de fertilité
-

Le remboursement de la lévothyroxine pourrait lui aussi, moyennant de préférence une procédure simple, être limité au consensus scientifique actuel. Concrètement : hypothyroïdie manifeste, certains cas d'hypothyroïdie subclinique chez la femme enceinte, hypothyroïdie subclinique avec TSH > 20 mU/L, hypothyroïdie subclinique chez les moins de 30 ans et avec TSH > 10 mU/L.

Le jury s'en remet bien évidemment à la sagesse des autorités compétentes.

La recherche scientifique doit être encouragée et financée là où c'est nécessaire. Le jury songe à des points concrets pour lesquels on dispose à ce jour de données probantes insuffisantes, comme l'hypothyroïdie subclinique chez les femmes enceintes et les personnes âgées.